Aus der Neurologischen Klinik der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. G. S c h a l t e n b r a n d

ÜBER DIE PATHOGENESE DER QUINTUSNEURALGIE

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius - Maximilians - Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

Rainer Eckert
aus Berlin - Charlottenburg

Würzburg 1956

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543517_0031

Aus der Neurologischen Klinik der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. G. S c h a l t e n b r a n d

ÜBER DIE PATHOGENESE DER QUINTUSNEURALGIE

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius - Maximilians - Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

Rainer Eckert
aus Berlin - Charlottenburg

Tag der mündl. Prüfung:
11. September 1956

Würzburg 1956

Referent: Privatdozent Dr. med. H. B e c k e r.

Korreferent: Professor Dr. med. G. S c h a l t e n b r a n d.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der
Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg.

I n h a l t :

Zur Symptomatologie der Trigeminusneuralgie	p 1
Zur Therapie der TN	p 2
Fragestellung und Kasuistik der Zentropil-behandlung der TN	p 4
Zur Wirkungsweise des Zentropil	p 7
Theorien zur Pathogenese der TN	p 8
Zusammenfassung und Schluß	p 14

Zur Symptomatologie der Trigeminusneuralgie.

Wohl der erste Hinweis auf die Trigeminusneuralgie (TN) findet sich bei dem arabischen Arzt AVICENNA, der sie wegen des äußerst eindrucksvollen Bildes, das sie bietet, als "Tortura faciei" bezeichnete. Die erste genaue Beschreibung dieser Erkrankung wurde 1776 von FOTHERGILL gegeben. Sie liegt im anfallsweisen Auftreten von starken und stärksten Schmerzen im Bereich eines oder mehrerer Äste des Nerven, ohne daß sensible oder motorische Ausfallserscheinungen auftreten. Mit den Attacken sind oft vasomotorische Symptome wie Tränenträufeln, Schweißausbruch und Erröten, sowie Speichelfluß und Verengerung oder Erweiterung der Pupille verbunden.

Die Erkrankung tritt meist erst von der dritten Lebensdekade an auf und zwar mit einigen anfänglichen Attacken von Sekundenschnelle. Der Schmerz wird im Allgemeinen als blitzartig reißend und bohrend, etwas seltener als brennend beschrieben, und in die Haut und die Tiefe des befallenen Gebietes bei ausgesprochener Schleimhautempfindlichkeit lokalisiert.

Ausgelöst werden diese Anfälle durch banale Lebensäußerungen wie Sprechen, Schlucken, Kauen, Rasieren, Schneuzen, sowie Hitze oder kalten Luftzug, oft auch durch Berührung der sogenannten Triggerzone, eines Gebietes, das meist neben dem Nasenflügel oder an der Lippe liegt. Gelegentlich steigert sich die Schmerzintensität so sehr, daß die Patienten zu Suizidversuchen getrieben werden.

Man unterscheidet zwei Gruppen der Erkrankung. Die symptomatische TN tritt auf nach chronischen Erkrankungen der Zähne, Kiefer, Nebenhöhlen, bei Geschwülsten und Exostosen in der Nähe des Nervenkanals (Kroll: Funiculitis oder Neurodocitis durch Erkrankung des Knochenkanals mit Einengung des Nerven oder Übergreifen des primären Prozesses.), ferner bei Erkrankungen des Ohrs oder Auges, Gehirnlues, Tabes, multipler Sklerose, Pachymeningitis, Tumoren und Aneurysmen, ferner bei Stoffwechselkrankheiten wie Gicht und Diabetes, bei Intoxikationen mit Alkohol, Nikotin, Blei, Hg und As. Im Gegensatz zu dieser steht die genuine Form, deren Auftreten ohne einen der vorgenannten Schäden erfolgt. Für diese sucht man den Grund in einer gewissen konstitutionellen Anlage, in mechanischen, im Alter erst manifest werdenden Faktoren,

und in den Auswirkungen der Arteriosklerose.

Zur Therapie der TN:

Die Vorschläge zur Therapie der TN sind mannigfach:

a) Konservativ:

Bei leichteren Fällen kommen die üblichen Analgetika sowie Wärme in jeder beliebigen Form in Frage. KRAUSE führte 1897 die Behandlung der TN mit Akonitin ein, welche sich wohl wegen der Stimulierung des Vagus und darauf folgender Blutdrucksenkung bewährte. KULENKAMPFF schlägt Atropin vor, ADAMS Nikotinsäure per os. SMITH und MILLER berichten neuerdings von guten Erfolgen bei 15 von 16 behandelten Fällen mit täglicher intravenöser Gabe von 0,15 Gramm Stilbamidin in 200 ccm 5%iger Glukose über einen Zeitraum von 2 Wochen. DECKER berichtet katamnestisch über Patienten, die nach SIMON und BODECHTEL mit DHE behandelt wurden. Bei 24 von 50 Patienten verschwanden die Schmerzen bei der ersten Behandlung, aber nach einem Jahr waren nur noch 10 Patienten schmerzfrei, und nach 4-5 Jahren lediglich 4 Patienten.
ZITKA beschreibt die schmerzstillende Wirkung von Schlangengift bei der TN.

Wegen der möglichen allergischen Genese wurden Versuche mit Histamin zur Desensibilisierung gemacht. FIELDS und HOFF behandelten 13 Patienten mit hohen Dosen von kristallinem Vitamin B 12. Die ersten sechs erhielten 2-3mal pro Woche 1000 Gamma Vitamin B 12. Da es sich zeigte, daß bei vorzeitiger Unterbrechung der Behandlung die typischen Beschwerden wieder auftraten, wurde den folgenden Patienten anfänglich 10 Tage lang 1000 Gamma Vitamin B 12 gegeben, und dann je nach Reaktion weiterbehandelt.

BERGOUIGNAN wandte wohl als erster 1941 Natriumdiphenylhydantoin an. D'AULNAY berichtet über 16 Fälle mit guten Erfolgen. JENSEN, ferner ALBRECHT und KRUMPP, sowie SPERLING und STENDER berichten über gute Erfolge der Hydantointherapie.

GOCHT führte 1897 die Röntgentiefentherapie der TN ein, die später von vielen anderen übernommen wurde. BERSELLI und GIORDANI erwähnen die

diacephalo-rachidische Behandlung: Abziehen von etwa 2 ccm Liquor und Re-injektion der gleichen Menge von Aqua bidest..

b) Chirurgische Therapie:

In hartnäckigen Fällen empfiehlt HOFER Alkoholinjektion in den peripheren Nerven, wenn eine vorausgegangene Injektion mit 4% Novokain wirkungsvoll war. Auch die Exhairese des befallenen Nerven zeigt, wenn auch nicht immer, Erfolge. HÄRTEL, und nach ihm HOFER und PICHLER, sowie KULENKAMPFF versuchten Alkoholinjektion in das Ganglion Gasseri, wobei es aber neben der Analgesie des betroffenen Gebietes in 10 - 13 % zu einer Keratitis neuroparalytica, und gelegentlich auch zu vorübergehender Facialis-, Abducens- und Oculomotoriuslähmung kommt. KIRSCHNER ersetzte die Alkoholinjektion durch die Elektrokoagulation des Ganglion, wobei es zwar noch zu Neurokeratitis, aber nicht mehr zu erwähnten Paresen kommen kann.

Weitere chirurgische Maßnahmen sind die klassischen Operationen:

1.) Die Durchschneidung der temporalen Wurzel nach FRAZIER,
2.) Durchschneidung der sensiblen Wurzel unter Schonung des motorischen Astes der zum Auge führenden Fasern nach DANDY,
3.) die Durchtrennung der deszendierenden spinalen Wurzel nach SJÖQUIST und
4.) die Spaltung der Durahülle über der sensiblen Wurzel nach TAARNHØJ.

Die Elektrokoagulation hat eine Mortalität von weniger als 1 % (KIRSCHNER), ebenso die Operation nach DANDY. Bei der Operation nach FRAZIER besteht die Gefahr der Corneaschädigung, und bei der nach SJÖQUIST die der Verletzung des Corpus restiforme oder des Nucleus ambiguus, obwohl sie die wenigsten Nebenerscheinungen macht, und vornehmlich bei Erkrankungen des ersten Astes wirksam ist.

Fragestellung und Kasuistik der Zentropilbehandlung der TN.

Die eigenen Untersuchungen zielen darauf ab, die Wirkung der Zentropilbehandlung anhand des Krankengutes der neurologischen und neurochirurgischen Klinik der Universität Würzburg zu überprüfen. Hieran schließt sich die Frage, welche Vorstellungen zur Pathogenese der TN aufgrund dieser Ergebnisse Gültigkeitsanspruch haben.

Zur Überprüfung gelangten 50 Fälle von typischer genuiner, und 3 Fälle von atypischer symptomatischer Trigeminusneuralgie aus der neurologischen und neurochirurgischen Klinik Würzburg.
Die hier vorliegenden Fälle von typischer TN wurden vollkommen schmerzfrei oder wesentlich gebessert aus der Klinik entlassen, nachdem sie dort mit 3 x 2 Tabletten Zentropil täglich behandelt worden waren. Sie wurden angewiesen, weiterhin für einige Zeit Zentropil in Mengen von 3 x 1 Tablette zu nehmen. Die Schicksale der Patienten sind hier nach einem Zeitraum von 2 - 3 Jahren verfolgt worden. Die Fälle von atypischer TN sind in der nachfolgenden Tabelle nicht geführt, sondern werden getrennt beschrieben.

Der Schmerztyp war bei allen Patienten gleich. Es handelt sich hier ausschließlich um ausgesprochene Paroxysmen mit strenger Begrenzung auf das jeweilige Verteilungsgebiet der befallenen Äste. Keiner der hier angeführten Patienten hatte einen Dauerschmerz irgendwelcher Art, der Annahme einer atypischen Neuralgie zuließe. Es handelte sich um 23 Männer und 27 Frauen. In 29 Fällen war die rechte, in 21 Fällen die linke Gesichtshälfte befallen. Neuralgien des ersten Astes kamen 5 mal vor.

Die Häufigkeit der Attacken bei Klinikaufnahme war völlig verschieden. Sie schwankte zwischen 2 - 50 täglichen Anfällen.

Familienanamnestisch ergaben sich trotz genauer Befragung keine wesentlichen Anhaltspunkte für eine Neigung zu Neuralgien.

Konstitutionsmäßig fiel auf, daß die meisten befallenen Personen (89 %) von mittlerem bis ausgesprochen leptosomem Körperbau, und daß nur 11 % Pykniker waren.

Das Alter der Patienten teilte sich auf wie folgt:

zwischen 20 und 30	: 1 (2%)	zwischen 30 und 40	: 0 (0%)
" 40 und 50	: 4 (8%)	" 50 und 60	:18 (36%)
" 60 und 70	:13 (26%)	" 70 und 80	:13 (26%)
" 80 und 90	: 1 (2%)		

Bemerkenswert ist der bevorzugte Befall der höheren Altersklassen, besonders von der fünften Dekade an.

Der Blutdruck war in 26 Fällen (52 %) mit systolischen Werten über 140 mm Hg und diastolischen Werten von 90 mm Hg erhöht, ging aber bei 10 Patienten bereits in der Klinik nach Abschluß der ersten Behandlung im Durchschnitt um 20 mm Hg zurück.

Zum Behandlungserfolg.

Einen sehr guten Behandlungserfolg, das heißt Anfallsfreiheit für 2 - 4 Monate und bei Schmerzrezidiven befriedigendes Befinden bei erneuter Zentropilgabe zeigten 24 Patienten (48 %)

Einen beschränkten Erfolg zeigten 17 Fälle (34 %). Hierbei trat mit Ausnahme von 6 Fällen, bei denen die Anfälle nur seltener und leichter wurden, zunächst eine völlige Schmerzfreiheit für etwa 2 - 3 Monate ein, aber bei Wiederkehr der Attacken war die Zentropilwirkung keine vollkommene.

Ohne jeden Erfolg blieben lediglich 9 Fälle (18 %).

Von den sehr guten Erfolgen waren 8 Männer, 16 Frauen. Bei 10 dieser Patienten lag eine Hypertonie mit systolischen Werten über 140 und diastolischen Werten von über 90 mm Hg vor. 8 Patienten (33 1/3%) waren bereits ein oder mehrere Male mit Ganglienblockaden, Elektrokoagulation oder Exhairese behandelt worden, hatten aber Rezidive.

Die beschränkten Erfolge teilen sich auf: Männer 10, Frauen 7. Davon 10 mit Hypertonie und 6(35,3 %) mit vorherigen Eingriffen.

Die Mißerfolge: Männer 5, Frauen 4. Davon 5 mit Hypertonie. Alle Patienten (100 %) ein oder mehrere Male chirurgisch vorbehandelt. Zusammengefaßt zeigt also diese Therapie mit Zentropil in nahezu der Hälfte des vorliegenden Krankengutes einen sehr guten Behandlungserfolg, weiterhin bei einem Drittel noch ein durchaus befriedigendes Ergebnis, hingegen bei nur weniger als 20 % keinen erkennbaren Erfolg.

Nr.	Geschl. Alter	Trig.-ast	RR	Op.	Dauer d. Erkrankg.	Zentropil-Erfolg	Dauer der /.Behandlg.	Nachbehandlg.	Erfolg	Nebenerscheing.
1	W 64 J	2-3 L	156 90	-	23 J	gut	2 Mon	3 J 3x1	abnehmend	-
2	M 49 J	1 R	125 80	-	12 J	sehr gut	2 Wo	6 Wo 3x1	gleichbl.	-
3	M 72 J	2 R	140 100	Gg Bl.	4 J	-	-	Blockade brachte Dauererfolg		
4	M 67 J	2-3 R	150 80	Koag.	8 J	gut	Dauer	2-3x1	mäßig	benommen
5	W 58 J	1 L	136 78	Gg Bl.	8 J	sehr gut	Nach erneuten Auftreten 4 Mon 3x1			-
6	W 68 J	2-3 R	195 110	Gg Bl.	32 J	sehr gut	4 Wo	-	-	benommen
7	W 54 J	2-3 L	125 76	-	2 J	sehr gut	4 Mon	1 J 3x1	abnehmend	-
8	W 65 J	2 R	220 110	-	7 J	sehr gut	Dauer	-	gleichbl.	wesentl. besser
9	W 42 J	1 L	115 75	-	16 J	gut	Anfälle seltener und schwächer			Schwindel, Ekzm
10	M 72 J	2 R	180 150	-	1 J	sehr gut	3 Mon	4 Mon 3x1	gut, gleichbl.	-
11	M 59 J	2 R	125 72	Gg Bl.	13 J	-	Nach Blockade keine Beschw.			schwere Magen-verstimmung
12	M 25 J	2-3 R	135 90	-	6 J	gut	4 Mon	3 Mon 3x1	Anf. ger. u. seltener	Schwindel
13	M 59 J	2 L	150 100	-	1 J	gut	4 Wo	6 Mon 3x1	gut, gleichbl.	-
14	W 44 J	2 R	166 108	-	17 J	mäßig	Schmerzen leichter, Angaben ungenau			
15	W 57 J	2-3 L	190 120	Gg Bl.	2 J	sehr gut	6 Wo	2 Mon 2x2	gleichbl.	Magenbeschw.
16	W 52 J	2-3 R	185 100	Gg Bl.	15 J	sehr gut	kurz	3x2 gel.	Geh. nach	Blockade
17	M 75 J	2-3 R	220 110	Gg Bl.	3 J	-	wegen Magenbeschw. weitere	Behandlg.	abgelehnt	
18	W 50 J	3 L	170 100	-	4 J	sehr gut	3 Mon	3 Mon 2x1	gleich gut	Magenbeschw.
19	W 60 J	2-3 L	150 90	-	4 J	gut	4 Mon	5 Mon 3x2	gleich gut	Inappetenz
20	W 60 J	2-3 L	230 120	Koag.	3 J	-	gebessert nach Koagulation			

Nr.	Geschl. Alter	Trig.-ast	RR	Op.	Dauer d. Erkrankg.	Zentropil-Erfolg	Dauer der /.Behandlg.	Nachbehandlg.	Erfolg	Nebenerscheing.
21	M 59 J	3 L	128 70	-	6 J	gut	4 Mon	4 Mon 3x1-2	gut	müde
22	M 62 J	3 R	120 76	-	10 J	gut	4 Wo	4 Wo 2x2	mäßig	-
23	W 59 J	2-3 L	150 90	-	3 J	sehr gut	Dauer	Absteigende Dosis. Keine Anf.		
24	W 71 J	2-3 R	180 100	-	12 J	sehr gut	Dauer	keine Anfälle mehr		
25	W 67 J	3 R	185 100	-	1 J	sehr gut	Dauer	2x1 bei Schmerzen		-
26	W 76 J	2-3 R	135 75	-	45 J	sehr gut	1 J	5 Mon 2-3x1	gleichbl.	Magenbeschw.
27	M 53 J	2 R	115 68	-	6 J	sehr gut	Anf.mäßig und selten.			Schwindel
28	W 89 J	2-3 R	130 90	Gg Bl.	15 J	-	geh. nach Blockade.			-
29	W 61 J	2 L	130 80	Gg Bl.	3 J	sehr gut	Dauer			Schwindel
30	W 56 J	2-3 R	145 95	Gg Bl.	2 J	-	ger. Erf. Wegen Nebenersch. nicht weiter genommen			Schwindel
31	W 55 J	2-3 R	120 70	Gg Bl.	2 J	-	geh. nach Blockade.			Schwindel
32	M 71 J	2 L	135 80	Gg Bl.	18 J	-	ger.Erf.	-	-	-
33	W 60 J	2 R	190 100	Gg Bl.	8 J	gut	Anf. geringer und seltener		-	Müdigkeit
34	M 74 J	2-3 R	155 95	Gg Bl.	16 J	gut	Dauererf. Anf. geringer und seltener			-
35	M 48 J	2 L	130 95	Exhair.	16 J	gut	Dauererf.	3x1	Anf.gering	-
36	M 71 J	3 R	180 105	Gg Bl.	3 J	-	Gebessert nach Blockade			Mattigkeit
37	W 72 J	2-3 L	128 80	3 x op.	30 J	gut	4 Wo	3 Mon 3x1	mäßig gut	Schwindel
38	M 75 J	2 R	165 95	-	3 J	gut	2 Mon	Dauernd 2x1	gut	-
39	M 69 J	2 R	165 100	2 x op.	4 J	gut	2 Wo	2 Wo 3x1	mäßig gut	starker Schwindel
40	W 56 J	2 L	126 74	-	3 J	sehr gut	4 Mon	3 Mon 3x1	gut	-

Nr.	Geschl. Alter	Trig.-ast	RR	Op.	Dauer d. Erkrankg.	Zentropil-Erfolg	Dauer der /.Behandlg.	Nachbehandlg.	Erfolg	Nebenerscheing.
41	W 71 J	1-2 R	130 75	Exhair.	25 J	sehr gut	Dauer	2-3x1	gut	-
42	M 50 J	3 R	134 80	Koag.	8 J	sehr gut	4 Wo	4 Wo 3x1	gut	starker Schwindel
43	W 53 J	2 R	140 90	-	18 J	sehr gut	2 Mon	6 Wo 3x1	gut	-
44	W 76 J	2 R	142 84	-	1 J	sehr gut	Dauer	2-3x1	gut	Schwindel
45	M 62 J	1-2 L	130 85	-	2 J	sehr gut	selt.Anf.	2-3x1	gut	-
46	M 59 J	2 L	110 80	-	6 J	gut	6 Wo	2 Mon 2x1	gleich gut	Magenbeschw.
47	M 51 J	2 R	135 90	Koag.	14 J	sehr gut	1 J	3 Wo 3x1	gleich gut	-
48	M 74 J	2-3 L	135 80	-	12 J	sehr gut	kurz	Anfälle geringer und seltener		
49	M 57 J	3 L	170 110	-	8 J	sehr gut	8 Mon	4 Wo 3x2	gut	-
50	M 63 J	2-3 L	140 95	-	3 J	gut	3 Mon	3 Wo 3x2	gut	-

Letztere zeichnen sich noch dadurch aus, daß in 100 % der Fälle gegenüber den 33⅓ % in der ersten, und 35,3 % in der zweiten Gruppe ein- oder mehrmalige chirurgische Eingriffe vorausgegangen waren.

Nebenerscheinungen wurden von 22 Patienten (44%) geschildert. Diese waren im Allgemeinen durchaus erträglicher Art. Es wurde hauptsächlich über Schwindel, leichte Benommenheit oder Mattigkeit geklagt, 7 Patienten gaben Magenbeschwerden an, eine Patientin schob das Auftreten eines generalisierten Ekzems auf die Zentropilmedikation. Nur 2 Patienten lehnten die Weiterbehandlung mit dem Mittel ab. Der eine bezog starken Schwindel, der andere schwere Magenbeschwerden auf die Medikation.

Von allen überhaupt mit Erfolg behandelten Patienten wurde angegeben, daß bei späterem Wiedereintritt der Schmerzen diese von unverhältnismäßig geringerer Intensität und Frequenz waren. Erneute Medikation zeigte in den Erhaltungsdosen von 3 x 1 bis 2 x 2 Tabletten eine geringere Wirkung als anfänglich, wurde von den Patienten aber wegen der geringeren Anfallszahl und -stärke und wegen der Nebenerscheinungen nicht so konsequent durchgeführt, daß sich ein verwertbares Bild ergeben könnte.

Atypische Fälle:

1.) Patient erlitt im April 1946 eine stumpfe Schädelverletzung über der linken Augenbraue. Er klagte später über ziehende Schmerzen im Bereich von V 1, die ungefähr 2 - 3 Stunden anhielten. Druckgefühl linke Augenbraue bis zum Nasenwinkel, Zucken am lateralen Augenwinkel, gefolgt von starken Schmerzen. Die Narben waren reizlos, der Allgemeinbefund o.B. NAP supra- und infraorbitalis links druckschmerzhaft, starke Empfindlichkeit für Hitze.

2.) Patient wurde 1951 wegen eines tiefsitzenden Tumors der rechten Großhirnhemisphäre und davon herrührender Parese des linken Armes mit gutem Erfolg röntgenbestrahlt. Die Schmerzen sowie die Parese verschwanden fast völlig. Zwei Jahre später erneute Klinikaufnahme wegen Schmerzen in der rechten Infraorbitalgegend. Im EEG fanden sich diesmal keine Anzeichen für einen raumbeengenden Prozeß.

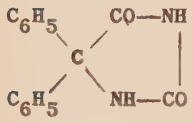
3.) Patient klagte seit Frühjahr 1953 über langsames Ziehen im linken

Unterkiefer "wie Messerstiche und dauernde Zahnschmerzen". Beschwerden bestanden bei Tag und Nacht. Gebiß: Prothese. Gebessert durch Wärme und Kneippbad. Im Herbst 53 erneutes schweres Auftreten der Schmerzen. Sie wurden schlimmer nach Berühren des Unterkiefers und beim Sprechen. NAP 1 und 2 links druckschmerzhaft. Beschwerden wurden später durch Irgapyrin und Veränderung der Prothese in der Zahnklinik weitgehend behoben. Die Diagnose der Zahnklinik war: chronische Kiefergelenkentzündung.

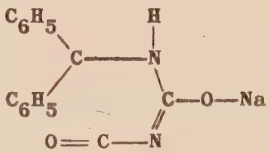
Bei allen drei Patienten wurde eine Zentropilbehandlung in üblicher Weise unternommen, hatte aber nicht den geringsten Erfolg.

Zur Wirkungsweise des Zentropil.

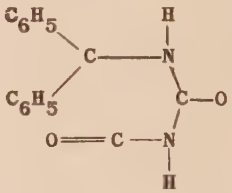
Hinsichtlich der Wirkungsweise des Zentropil ist auszugehen von den bisher durch das Schrifttum bekannt gewordenen Erfahrungen. Zentropil ist ein Diphenylhydantoin ähnlich dem von MERRITT und PUTNAM im Jahre 1938 zur Behandlung der Epilepsie eingeführten Natrium-Diphenylhydantoinat. Wegen seiner chemischen Ähnlichkeit mit dem Nirvanol wurde es von diesen Autoren während ihrer Untersuchungen über antikonvulsive Drogen im Jahre 1937 erprobt, und erwies sich als das Mittel, das den besten antikonvulsiven Effekt mit der geringsten hypnotischen Wirkung verband.



Zentropil



Na.-diphenylhydantoinat



Nirvanol

GRUBER und Mitarbeiter, sowie HAURY und DRAKE stellten 1940 weitgehende Untersuchungen über die pharmakologische und toxikologische Wirkung der Hydantoine an. Es ergab sich eine selektive Wirkung auf die Großhirnrinde, da anscheinend andere Gehirnfunktionen nicht unterdrückt wurden. Die Reizschwelle für Elektrokrampf wurde bei Tieren um das 2 - 3 fache erhöht, während vergleichsweise die Natriumbromidgabe, die

eine Katze zum Laufen unfähig macht, nur eine Erhöhung um 50 % ergibt. Na.-diphenylhydantoin in Dosen, die die Spontanaktivität nur minimal beeinflußte, erhöhte die Reizschwelle soweit, daß ein Anfall nur mit maximalen Strömen ausgelöst werden konnte. Luminal hatte ähnliche Wirkung, aber nur in Dosen, die einen deutlichen hypnotischen Effekt zeitigten. Natriumbromid erwies sich als schlechtes Antikonvulsivum und erhöhte die Reizschwelle selbst in Dosen mit ausgesprochen hypnotischer Wirkung nur um ein Weniges.

Die genaue Wirkungsweise ist nicht völlig geklärt, nur hat es sich ergeben, daß sie eine grundsätzlich andere sein muß als bei Luminal zum Beispiel, da es, wie oben schon erwähnt, zu keiner hypnotischen Wirkung kommt.

Im Tierversuch gab MOUSSATCHE Fröschen, die nach Unterkühlung des Rückenmarks epileptiforme Zustände hatten, Mengen von 0,05 bis 0,09 Gm pro Kg Körpergewicht. Nach Hydantoinmengen von 0,1 ab hörten die Anfälle auf.

GOODMAN, TOMAN, und SWINYARD konnten an peripheren Nerven, deren Reizschwelle durch entsprechende Vorbehandlung herabgesetzt worden war, diese durch Diphenylhydantoin wieder normalisieren. DRAKE und HAURY wiesen im Tierversuch bei Hydantoingaben einen Blutdruckabfall nach. Genaue Angaben liegen leider nicht vor.

Theorien zur Pathogenese der TN.

Um eine ausreichend fundierte Vorstellung über das Wesen der Zentropilmedikation bei Trigeminusneuralgie zu gewinnen, erscheint es zweckmäßig, die bisher bekannt gewordenen Theorien zur Pathogenese der TN voranzustellen.

Überwiegend suchte man die Ursache des Leidens in das Ganglion Gasseri sowie in die zugehörigen Wurzeln zu lokalisieren. OLIVECRONA und DANDY fanden des öfteren ausgedehnte Gefäßschlingen um die Trigeminuswurzel und nahmen an, daß diese eine Reizung hervorgerufen haben könnten. OLIVECRONA vermutete, daß in erster Linie eine Reizung oder Dehnung der Trigeminuswurzel eine Neuralgie auslösen könne. Wegen des re-

lativ späten Auftretens der Erkrankung nahm er eine Dehnung der durch das Ganglion fixierten Wurzel an, da bei fortgeschrittenem Alter das wegen der Verkürzung der Wirbelsäule und des Zusammensinkens der Zwischenwirbelscheiben nach dem Hinterhauptsloch absinkende Gehirn an dieser ziehe. SCHALTENBRAND ist aber mit Recht gegenteiliger Ansicht. Er glaubt, daß es bei Verkürzung der Wirbelsäule eher zu einer Anhebung des Rückenmarks und somit zu einer Stauchung des Hirnstammes kommen müßte.

KAUTZKY glaubt, im Druck, der auf den Nerven im relativ engen Porus trigemini ausgeübt wird, und auf Grund der Erfolge, die mit Spaltung der Dura an dieser Stelle erreicht wurden, die Hauptursache der TN zu sehen.

LEWEY und GRANT nahmen an, daß es sich bei der TN um Herde im Thalamus oder Großhirn handeln könne, da sie bei einigen ihrer Patienten nicht nur eine gewisse Sensibilitätsstörung im befallenen Gebiet, sondern auch in anderen Körperpartien gefunden hatten. Diese Vorstellung konnte aber nicht genügend unterbaut werden.

Schon QUINCKE erörterte die Möglichkeit funktioneller Gefäßstörungen als Grundlage der TN. KULENKAMPFF sowie JABOULAY und JONESCO sprachen von vasomotorischer Neurose, wobei KULENKAMPFF an krisenhaftes Auftreten von Spasmen der kleinen Gefäße dachte, die das Ganglion Gasseri versorgen. SIMON glaubt an Parallelität des Auftretens der plötzlichen Schmerzen bei Trigeminusneuralgie und Migräne, beruhend auf Spasmen der Gefäße infolge sympathischer Übererregbarkeit, und behandelte sie erfolgreich mit DHE.

DÖRING und MAGUN glauben ebenfalls an eine vasomotorische Störung, lehnen aber die Vasoneurose (Kulenkampff) als Ursache der TN ab. Sie stellten an 118 von ihnen beobachteten Fällen fest, daß deren Blutdruckwerte in 110 Fällen über denen der altersgemäßen Durchschnittsverteilung lagen. Hierin erblickten sie die Hauptursache für die Entstehung der TN. Daß in dem hier vorliegenden Fallmaterial diese hohe Anzahl nicht gefunden werden konnte, liegt wohl an der Fehlerbreite, die sich durch Auswertung unserer nur 50 Fälle gegenüber den 118 von Döring und Magun, sowie der Zugrundelegung der pathologischen Grenze von 140 systolischen und 90 mm Hg diastolischen Blutdrucks für alle Altersklassen bei unseren Beobachtungen ergab.

Bei der von Döring und Magun angestellten mikroskopisch-histologischen Untersuchung eines von jedem Eingriff unberührten Ganglion Gasseri, das mit Silber präpariert wurde, ergab sich folgender Befund:

Das befallene Ganglion zeigte sich stark atrophisch gegenüber der gesunden Seite. Im Zwischengewebe des kranken Ganglion wurden reichlich Lymphozyten und Plasmazellen in fleckförmiger Häufung nachgewiesen. Dieses wurde als sogenannte "Ganglionitis" bewertet. Die Infiltrate fanden sich besonders im Gebiete, das dem 2. Ast zugeordnet ist. (Patient hatte eine Neuralgie des Infraorbitalis.) Im Bereich dieser Infiltrationen waren die Hüllplasmodien stark vermehrt, und in den mittleren Ganglionpartien bestand eine hochgradige Faserkorbbildung um die Ganglienzellen, ein Befund, der auf der gesunden Seite nur gelegentlich gefunden wurde. In der absteigenden Wurzel wurde auf der erkrankten Seite eine leichte zellige Gliose gefunden. Die peripheren Äste, sowie die Wurzel boten keine Besonderheiten.

Der Befund eindeutiger regressiver Gewebsveränderungen, gekennzeichnet durch pathologische Faserkorbbildung, zusammen mit Lymphozyten- und Plasmazellhäufung läßt nach Meinung der Autoren den Schluß zu, daß eine Hypertonie zusammen mit den hierdurch bewirkten Gefäßveränderungen und der daraus resultierenden Ernährungsstörung die Grundlage zu einem Kurzschlußvorgang zwischen Druck- und Schmerzsinn abgibt.

Auch SCHALTENBRAND berichtet über Sektionsbefund an einem chirurgisch noch nicht berührten Ganglion. Hier wurde nicht nur das Ganglion selbst, sondern auch Thalamus, Hirnstamm und die Schädelbasis in Serienschnitten untersucht. Letztere ergaben keinen ausreichenden Anhaltspunkt für die Erklärung der TN. An den Ganglien stellte der Verfasser eine ungewöhnliche Verkalkung der mittleren und kleineren Gefäße und Einstreuung von Kalkkonkrementen fest. Bei starker Vergrößerung erwiesen sich diese als verkalkte Kapillaren und untergegangene Ganglienzellen, die einen Verödungs- und Inkrustierungsprozeß durchlaufen hatten. Ferner fand der Verfasser eine hochgradige Arteriosklerose beider Carotiden. Das führte ihn zu der Auffassung, daß es sich bei der TN um eine Mangeldurchblutung des Ganglion Gasseri handele.

SPERLING und STENDER nehmen ebenso vasomotorische Störungen, möglicherweise im Ganglion Gasseri, als pathogenetischen Faktor für die echte Trigeminusneuralgie an.

Die pathogenetischen Deutungen bewegen sich heute also in folgenden Richtungen:

1.) Mechanische Beeinträchtigung der Wurzel oder des Nerven.
(Dandy, Olivecrona, Kautzky)
2.) Vasomotorische Störungen im Ganglion.
(Kulenkampff, Döring und Magun, Schaltenbrand, Sperling und Stender.)
3.) Herde im Großhirn bezw. Thalamus.
(Lewey und Grant)

Die unter 2 genannte Theorie hat unseres Erachtens die größte Wahrscheinlichkeit für sich, und wir wollen sie im Folgenden mit neurophysiologischen Untersuchungen und mit der Auswertung unseres Materials in Einklang zu bringen suchen.

Die Befunde von Döring und Magun sowie von Schaltenbrand sind insofern von besonderer Bedeutung, als in beiden Fällen infolge Mangeldurchblutung des Ganglions teils regressive, teils progressive Veränderungen am Parenchym bewirkt worden waren. Wenn man sich nun die Vorstellung von KLENSCH über Serienentladungen an druckparabiotischen Nerven zu eigen macht, so ist es unter Heranziehung der Kurzschlußtheorie von Döring und Magun nicht schwer, die Pathogenese der anfallsweisen Schmerzen im Versorgungsbereich des N. trigeminus zu verstehen.

KLENSCH führt in seiner Arbeit unter anderem aus:
Wedenski verstand unter Parabiose des Nerven eine, durch örtliche, unphysiologische Behandlung eintretende Veränderung in der Erregungsübertragung der peripheren Leitungsbahnen. Außer diesen Veränderungen der Leitungseigenschaften des Nerven tritt am Ort der Alteration selbst eine Änderung der Reizbarkeit ein. Im parabiotischen Bereich wandelt sich zum Beispiel die Zeitcharakteristik der künstlichen Reizung, die absolute und relative Schwelle für lange und kurze Reize, und der Nerv zeigt die Eigenschaft, auf einmalige oder andauernde Reize nicht mit einer einmaligen, sondern iterativen Entladungen zu antworten. Der Schließungtetanus ist besonders ausgeprägt, das heißt nur durch wenig überschwellige Ströme hervorgerufen, wenn der Nerv parabiotisch gemacht wurde. Als parabioseerzeugend wirken: Abkühlung, Austrocknen an der Luft, Wasserentziehung bei stark hypertonischer Umgebung und Narkose,

wobei allerdings nur im Stadium der Exzitation rhythmische Entladungen gefunden werden. Ferner gehören dazu mechanische Eingriffe, wie gleichmäßige, langdauernde Druckeinwirkung auf den Nerven, die aber nicht stark genug sein darf, um den Nerven zu blockieren.

In der Versuchsreihe gelang es, rhythmisch Entladungen an solchen Parabiosestellen auszulösen, wenn eine einzige Erregungswelle von einem fernliegenden Reizort kommend, diese passiert. Schäfer und Schmitz berichten das gleiche Phänomen bei Passage einer Nervendruckstelle.

Im parabiotischen Zustand verhält sich ein Nerv also ähnlich wie eine reizperzipierende oder zentralnervöse Stelle oder wie eine Synapse. Die Parabiosestelle wird vom Autor als Synapsenmodell bezeichnet. Die Gemeinsamkeit bezieht sich auf die rhythmische Umwandlung (Multiplikation) von ankommenden Reizen, und die in einigen Fällen beobachtete Summationsfähigkeit.

Es dürfte die Annahme berechtigt sein, daß ein durch Mangeldurchblutung geschädigtes Ganglion Gasseri mit pathologischer Faserkorbbildung, Kalkkonkrementen und Zellinfiltraten als Parabiosestelle anzusehen ist, und zwar durch Kurzschluß und unter Umgehung der physiologischen Synapsen. Es bedarf wahrscheinlich garnicht des Druckes, den Kautzky als die wesentliche Ursache ansieht.

Die Frage, was ursächlich für eine etwaige Mangeldurchblutung am Ganglion von Bedeutung ist, läßt anhand des vorliegenden Schrifttums keine eindeutig zuverlässige Antwort zu. Immerhin erscheint das Vorliegen einer Arteriosklerose von einiger Bedeutung zu sein. Die hierbei auftretenden Veränderungen der Permeabilität, mit Insudation von komplexem Fetteiweiß mit nachfolgender Fibrose, Fibrosklerose und etwaiger Verkalkung und die hierdurch bewirkte Einengung des Gefäßquerschnittes machen eine lokale Hypoxydose verständlich. Nimmt man noch hinzu, daß sich im Versorgungsbereich des arteriosklerotisch veränderten Gefäßes degenerative Vorgänge anschließen, so erscheinen die von KLENSCH inaugurierten Vorstellungen über die Parabiose, hier nur angewandt auf das Ganglion Gasseri, ausreichend fundiert.

Es wäre zu überlegen, ob nicht auch schon funktionelle Gefäßstörungen allein zur Erzeugung einer lokalisierten Parabiose genügen. Es sind bei der Trigeminusneuralgie doch fast die gleichen Altersklassen

befallen, bei denen auch eine Häufung von Angina pectoris beobachtet werden kann. Bei diesen Kranken zeigt bekanntlich nur ein Teil organische Gefäßveränderungen, und viele haben nicht einmal eine ausgeprägte Hypertonie. Für diese Vorstellung scheint uns auch die Wirkung der blutdrucksenkenden beziehungsweise gefäßerweiternden Mittel wie Akonitin, DHE, Jodkali, Nikotinsäure und andere mehr zu sprechen, die man bei Trigeminusneuralgie beobachtet hat, und die die Bedeutung funktioneller Gefäßstörungen für die Pathogenese der TN weiter unterbauen. Es wird dann auch verständlich, warum nur ein Teil unserer Kranken eine signifikante Hypertonie aufweist; es genügen eben offenbar schon auf das Ganglion Gasseri beschränkte Durchblutungsstörungen, um einen Schmerzanfall im Sinne der TN zu erzeugen.

Es drängt sich der Gedanke auf, daß eine Parallele im Wirkungsmechanismus der Hydantoine bei Epilepsie und Trigeminusneuralgie zu finden sein muß. Wir sehen sie im Folgenden: Bei der Epilepsie handelt es sich um eine pathologische Massenentladung der Synapsen (Jung). Sieht man das Ganglion Gasseri, nachdem es durch eine der angeführten Noxen verändert ist, als Parabiosestelle an, so liegt nahe, daß es sich in beiden Fällen wohl um einen grundsätzlich ähnlichen patho-physiologischen Vorgang handeln muß: bei der Epilepsie die pathologischen Massenentladungen der Synapsen, bei der Trigeminusneuralgie eine krankhafte Synapsenfunktion des Ganglion Gasseri mit Kurzschluß zwischen Tast- und Schmerzsinn.(Döring und Magun).

Die Frage, welche Gründe nun für das Versagen der Zentropilbehandlung in nahezu 20 % des eigenen Untersuchungsmaterials von Bedeutung sind, läßt sich wie folgt beantworten: Sind die Veränderungen im parabiotischen Sinne im Bereich des Trigeminus, beziehungsweise des Ganglion Gasseri zu ausgedehnt, und vor allem durch regressiven Gewebsumbau zu weit fortgeschritten, dann ist durch Zentropil eine Heraufsetzung der Reizschwelle nicht mehr, beziehungsweise nicht mehr in ausreichendem Maße zu erwarten, insbesondere dann, wenn zusätzliche und vorausgegangene operative Maßnahmen die lokalen Gewebsschäden noch begünstigt oder gar verstärkt haben.

Zusammenfassung und Schluß.

Zusammenfassend wäre also zu sagen:

1.) Bei der TN finden sich Gefäß- und Parenchymveränderungen am Ganglion Gasseri, Kalkkonkremente, pathologische Faserkorbbildung, untergegangene Ganglienzellen, Lymphozyten- und Plasmazellinfiltrate und verkalkte Gefäße.

2.) Aufgrund dieser Veränderungen wird das Ganglion zu einer Parabiosestelle mit pathologischen Synapsen.

3.) Die Hydantoine wirken so, wie sie die Reizschwelle normaler Synapsen heraufsetzen, "isolierend" auch auf pathologische Synapsen.

4.) Die Trigeminusneuralgie wird, als Erkrankung des mittleren Lebensalters, also wahrscheinlich gefäßbedingt angesehen, wobei es sich ebenso um organische wie auch funktionelle Gefäßveränderungen handeln kann.

Nach den vorliegenden Erfahrungen des Untersuchungsgutes erscheint es zweckmäßig, bei Vorliegen einer genuinen Trigeminusneuralgie möglichst frühzeitig, das heißt, vor allen Behandlungsmaßnahmen medikamentöser, und besonders chirurgischer Art, eine zweck- und zielgerichtete Zentropilbehandlung tunlichst unter klinischer Kontrolle einzuleiten, und auch den weiteren Verlauf durch gelegentliche Nachuntersuchungen zu überwachen.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Privatdozenten Dr. H. BECKER für die freundliche Überlassung des Themas und Herrn Privatdozenten Dr. GERLACH für die freundliche Überlassung seines Materials recht herzlich zu danken.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Professor Dr. G. SCHALTENBRAND für die Übernahme des Korreferates.

Literaturverzeichnis

Adams	Zit.n.Diagnostisch-Therapeutisches Handbuch der Ars Medici,S.866,Verlag Ars Medici,Lüdin Liestal 1948.
Albrecht K. und J. Krumpp	De l'action du diphényl-hydantoinate de soude dans le traitment de la névralgie essentielle du trijumeau.Thèse de Bordeaux 1950.
Avicenna	Zit.n.Cecil R.L. A Textbook of Medicine,W.B. Saunders,N.Y.1942,1635.
Bergouignan, M.	Presse méd.818,1951.
Berselli,G. und O.Giordani	Ref.J.Am.med.Ass.158,988 (1955).
Dandy, W.E.	Arch.Surg.18,687(1929)
-	Ref.Zbl.Neur.73,211(1934)
Decker, K.	Dtsch.Med.Wschr.80,887(1955)
Döring,G. und R.Magun	Dtsch.Nervenhlk.165.196(1951)
Fields, W.S. und H.E.Hoff	Neurology 2,131(1952)
Fothergill	Zit.n.Schaltenbrand G.: Krankheiten des Nervensystems in H.Dennig:Lehrb.d.inn.Med.,Bd.II,695, Thieme, Stuttgart,1950.
Frazier, C.H.	J.Am.med.Ass.70,1345(1918)
-	J.Am.med.Ass.76,107(1921)
-	J.Am.med.Ass.96,913(1931)
-	Arch.Neurol.13,378(1925)
Gocht	Zit.n.Wexberg,E."Neuralgien" in:Hdb.Neurol., IX,193,hrsg.Bumke,O.u.O.Förster,Springer,Berlin 1935.
Goodman, L.S. und A.Gilman	The Pharmacological Basis of Therapeuties. The Macmillan Co.,N.Y.1941,165
Gruber, C.M. V.G.Haury und M.E.Drake	J.Pharmacol.Exper.Ther.68,433(1940)
Haertel, B.	Arch.klin.Chir.156,347(1929)
Haury, V.G. und M.E.Drake	J.Pharmacol.a.Exper.Ther.68,36(1940)
Jaboulay und Jonesco	Zit.n.Döring,G.u.R.Magun,Dtsch.Nervenhlk.165, 196(1951)
Jensen, H.P.	Ärztl.Wschr.1954,105
Jung, R.	"Allgemeine Neurophysiologie"i.Hbb.d.inn.Med. V/1,139,Springer,Berlin 1953.
Kautzky, R.	Dtsch.Med.Wschr.35,1155(1953)

Kirschner, M.	Arch.klin.Chir.167,761(1931)
-	Arch.klin.Chir.176,581(1933)
Klensch, H.	Pflügers Archiv 252,369(1950)
Krause, F.	Neuralgie des Trigeminus, Leipzig 1896
-	Zbl.inn.Med.33,665(1924)
Kroll, M.	Die neuropathologischen Syndrome,171 Berlin, Springer 1929
Kulenkampff, D.	Erg.Chir.u.Orthop.14,355(1921)
-	Zbl.inn.Med.45,665(1924)
-	Münch.Med.Wschr.1924,224
-	Zbl.Chir.1923,50
Lewey, F.H.	Arch.Psychiatr.Z.Neurol.185,627(1950)
-	Arch.Neurol.40,1126(1938)
Merritt, H.H. und T.J.Putnam	Arch.Neurol.a.Psych.39,1003(1938)
Moussatche, H.	Science,95,No.2456,106
Olivecrona, H.	ref.Nervenarzt,21,237(1950)
-	Arch.klin.Chir.164,196(1931)
Pichler, E.	Wien.klin.Wschr.1920,441
-	Wien.klin.Wschr.1933,176
-	Wien.klin.Wschr.1936,186
Schaltenbrand, G.	Dtsch.Z.Nervenhlk.165,95(1953)
Simon, K.	Dtsch.med.Rundsch.1949,757
Sjöquist, O.	Act.psychiatr.Suppl.17,Kopenhagen(1938)
Smith, G.W. und J.M.Miller	ref.J.Am.med.Ass.158,989(1955)
Sperling, E. und A.Stender	Dtsch.Z.Nervenhlk.173,161(1955)
Taarnhøj, P.	J.Neurosurg.,IX/3,299(1954)
Wexberg, E.	"Neuralgien" in:Hdb.Neurol.,IX,hrsg.Bumke u. Förster, Springer Berlin,1953(s.193)
Zitka, E.	Klin.Med.(Wien) 7,530(1952)

L e b e n s l a u f.

Am 14.2.1922 wurde ich als Sohn des Regisseurs Friedrich Eckert und seiner Ehefrau Else, geb. Nägeli in Berlin - Charlottenburg geboren. Mit 4 Jahren kam ich in das Haus meines Onkels Ernst Eckert in Gleiwitz O/S, wo ich erst die Grundschule und später das humanistische Gymnasium besuchte. Wegen Versetzungen meines Onkels wechselte ich mehrere Male die Schule und machte dann an der Hans-Schemm-Schule Radebeul 1939 das Abitur. Nach Ableistung der Arbeitsdienstpflicht begann ich im Herbst 1939 das medizinische Studium an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau, wo ich nach Unterbrechungen durch den Wehrdienst 1945 das medizinische Staatsexamen ablegte. Nach Ableistung der Pflichtassistentenzeit und des Landvierteljahres wurde mir die Vollapprobation erteilt und seit 1949 bin ich an der US Army Dispensary Bad Kissingen als Kontraktarzt tätig.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe. Ein mir früher zugeteiltes Thema habe ich ordnungsgemäß zurückgegeben.

Rainer Eckert

RUDOLF BAEHR DRUCK- UND WERBETECHNIK
WUERZBURG KOLCHFSTEINSTR. 5